

# **Document made available under the Patent Cooperation Treaty (PCT)**

International application number: PCT/EP05/051243

International filing date: 17 March 2005 (17.03.2005)

Document type: Certified copy of priority document

Document details: Country/Office: IT  
Number: MI2004A000501  
Filing date: 17 March 2004 (17.03.2004)

Date of receipt at the International Bureau: 01 June 2005 (01.06.2005)

Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b)



World Intellectual Property Organization (WIPO) - Geneva, Switzerland  
Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle (OMPI) - Genève, Suisse

PCT/EP2005/024243

Mod. C.E. - 1-47

PCT/EP2005/051243

25.05.2005



# Ministero delle Attività Produttive

Direzione Generale per lo Sviluppo Produttivo e la Competitività

Ufficio Italiano Brevetti e Marchi

Ufficio G2

EPO - DG 1  
25.05.2005

(82)

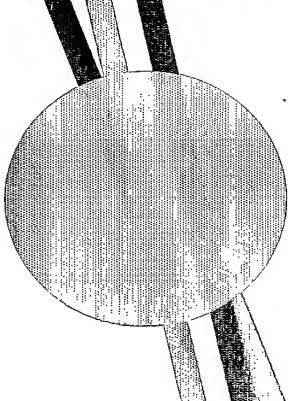
Autenticazione di copia di documenti relativi alla domanda di brevetto per:  
**INVENZIONE INDUSTRIALE N. MI 2004 A 000501**



Si dichiara che l'unità copia è conforme ai documenti originali depositati con la domanda di brevetto sopra specificata, i cui dati risultano dall'accluso processo verbale di deposito.

13 APR. 2005

Roma, li.....



IL FUNZIONARIO

Polito Galloppo  
dr. Polito Galloppo

4647PTIT

## MODULO A (1/2)

AL MINISTERO DELLE ATTIVITA' PRODUTTIVE  
UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI (U.I.B.M.)

MI 2004 A 0 0 0 5 0 1

DOMANDA DI BREVETTO PER INVENZIONE INDUSTRIALE N° \_\_\_\_\_

## A. RICHIEDENTE/I

|   |                    |  |                             |    |             |
|---|--------------------|--|-----------------------------|----|-------------|
| COGNOME E NOME O DENOMINAZIONE                                | A1                 | CAFFARO S.P.A.   |                             |    |             |
|   | A2                 | PG   | COD. FISCALE<br>PARTITA IVA | A3 | 11355810158 |
| NATURA GIURIDICA (PF/PG)                                      | INDIRIZZO COMPLETO |  |                             |    |             |
|   | A4 MILANO          |  |                             |    |             |
| COGNOME E NOME O DENOMINAZIONE                                | A1                 |  |                             |    |             |
| NATURA GIURIDICA (PF/PG)                                      | A2                 |  | COD. FISCALE<br>PARTITA IVA | A3 |             |
| INDIRIZZO COMPLETO  | A4                 |  |                             |    |             |
| <b>A. RECAPITO OBBLIGATORIO<br/>IN MANCANZA DI MANDATARIO</b> | B0                 | (D = DOMICILIO ELETTIVO, R = RAPPRESENTANTE)                                       |                             |    |             |
| COGNOME E NOME O DENOMINAZIONE                                | B1                 |  |                             |    |             |
| INDIRIZZO   | B2                 |  |                             |    |             |
| CAP/LOCALITÀ/PROVINCIA  | B3                 |  |                             |    |             |
| <b>C. TITOLO</b>  | C1                 | PROCEDIMENTO PER LA PREPARAZIONE DELLA MONOAMMIDE<br>DELL'ACIDO CICLOESANDIACETICO |                             |    |             |

## D. INVENTORE/I DESIGNATO/I (DA INDICARE ANCHE SE L'INVENTORE COINCIDE CON IL RICHIEDENTE)

|                |    |                 |  |  |  |
|----------------|----|-----------------|--|--|--|
| COGNOME E NOME | D1 | DANIELI BRUNO   |  |  |  |
|                | D2 | ITALIANA        |  |  |  |
| NAZIONALITÀ    | D1 | DELOGU PIETRO   |  |  |  |
|                | D2 | ITALIANA        |  |  |  |
| COGNOME E NOME | D1 | DE ROSA SABRINA |  |  |  |
|                | D2 | ITALIANA        |  |  |  |
| NAZIONALITÀ    | D1 | FUGAZZA LORENZA |  |  |  |
|                | D2 | ITALIANA        |  |  |  |
| COGNOME E NOME | D1 | FUGAZZA LORENZA |  |  |  |
|                | D2 | ITALIANA        |  |  |  |
| NAZIONALITÀ    |    |                 |  |  |  |

| E. CLASSE PROPOSTA | SEZIONE |  | CLASSE |      | SOTTOCLASSE |  | GRUPPO |  | SOTTOGRUPPO |  |
|--------------------|---------|--|--------|------|-------------|--|--------|--|-------------|--|
|                    | E1      |  | E2     | C07D | E3          |  | E4     |  | E5          |  |
|                    |         |  |        |      |             |  |        |  |             |  |

## F. PRIORITA'

DERIVANTE DA PRECEDENTE DEPOSITO ESEGUITO ALL'ESTERO

|                        |    |  |  |  |      |               |    |
|------------------------|----|--|--|--|------|---------------|----|
| STATO O ORGANIZZAZIONE | F1 |  |  |  | TIPO | F2            |    |
|                        | F3 |  |  |  |      | DATA DEPOSITO | F4 |
| NUMERO DI DOMANDA      | F1 |  |  |  | TIPO |               | F2 |
|                        | F3 |  |  |  |      | DATA DEPOSITO | F4 |
| STATO O ORGANIZZAZIONE |    |  |  |  |      |               |    |
| NUMERO DI DOMANDA      |    |  |  |  |      |               |    |

G. CENTRO ABILITATO DI  
RACCOLTA COLTURE DI  
MICROORGANISMIFIRMA DEL/DEI  
RICHIEDENTE/I

DR. DIEGO PALLINI



**I. MANDATARIO DEL RICHIEDENTE PRESSO L'UIBM**

LA/E SOTTOINDICATA/E PERSONA/E HA/HANNO ASSUNTO IL MANDATO A RAPPRESENTARE IL TITOLARE DELLA PRESENTE DOMANDA INNANZI ALL'UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI CON L'INCARICO DI EFFETTUARE TUTTI GLI ATTI AD ESSA CONNESSI (DPR 20.10.1998 N. 403).

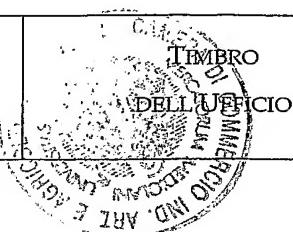
|   |    |  |
|---|----|--|
| NUMERO ISCRIZIONE ALBO<br>COGNOME E NOME; | I1 | N. 484<br><b>PALLINI DIEGO</b>           |
| DENOMINAZIONE STUDIO                      | I2 | <b>NOTARBARTOLO &amp; GERVASI S.P.A.</b> |
| INDIRIZZO                                 | I3 | <b>C.SO DI PORTA VITTORIA 9</b>          |
| CAP/LOCALITÀ/PROVINCIA                    | I4 | <b>20122 MILANO</b>                      |
| L. ANNOTAZIONI SPECIALI                   | L1 |  |

**M. DOCUMENTAZIONE ALLEGATA O CON RISERVA DI PRESENTAZIONE**

| TIPO DOCUMENTO  | N. ES. ALL. | N. ES. RIS.          | N. PAG. PER ESEMPLARE |
|---|-------------|----------------------|-----------------------|
| PROSPETTO A, DESCRIZ., RIVENDICAZ.<br>(OBBLIGATORI 2 ESEMPLARI)   | 1           |                      | 15                    |
| DISSEgni (OBBLIGATORI SE CITATI IN<br>DESCRIZIONE, 2 ESEMPLARI)   | 0           |                      |                       |
| DESIGNAZIONE D'INVENTORE  | 0           |                      |                       |
| DOCUMENTI DI PRIORITÀ CON<br>TRADUZIONE IN ITALIANO   | 0           |                      |                       |
| AUTORIZZAZIONE O ATTO DI CESSIONE<br>(SI/NO)  | 0           |                      |                       |
| LETTERA D'INCARICO  | SI          |                      |                       |
| PROCURA GENERALE  | NO          |                      |                       |
| RIFERIMENTO A PROCURA GENERALE<br>(LIRE/EURO)   | NO          |                      |                       |
| ATTESTATI DI VERSAMENTO<br>FOGLIO AGGIUNTIVO PER I SEGUENTI<br>PARAGRAFI (BARRARE I PRESCELTI)<br>DEL PRESENTE ATTO SI CHIEDE COPIA<br>AUTENTICA? (SI/NO) | EURO        | CENTOOTTANTOTTO/51.= |                       |
| SI CONCEDE ANTICIPATA ACCESSIBILITÀ<br>AL PUBBLICO? (SI/NO)   | A           | D                    | F                     |
| DATA DI COMPILAZIONE  | SI          |                      |                       |
| FIRMA DEL/DEI<br>RICHIEDENTE/I  | NO          |                      |                       |
| 17 MARZO 2004   |             |                      |                       |
| DR. DIEGO PALLINI   |             |                      |                       |

**VERBALE DI DEPOSITO**

|  |                              |  |                           |
|--|------------------------------|--|---------------------------|
| NUMERO DI DOMANDA                              | <b>MI 2004 A 0 0 0 5 0 1</b> |  |                           |
| C.C.I.A.A. DI                                  | <b>MILANO</b>                |  | COD. <b>15</b>            |
| IN DATA  | <b>17/03/2004</b>            | IL/I RICHIEDENTE/I SOPRAINDICATO/I HA/HANNO PRESENTATO A ME      |                           |
| LA PRESENTE DOMANDA CORREDATA DI N.            | <b>00</b>                    | FOGLI AGGIUNTIVI PER LA CONCESSIONE DEL BREVETTO SOPRARIPORTATO. |                           |
| N. ANNOTAZIONI VARIE<br>DELL'UFFICIALE ROGANTE |                              |  |                           |
| IL DEPOSITANTE                                 |                              |  | L'UFFICIALE ROGANTE       |
|  |                              |  | <b>CORTONESI MAURIZIO</b> |



**PROSPETTO MODULO A**  
**DOMANDA DI BREVETTO PER INVENZIONE INDUSTRIALE**

NUMERO DI DOMANDA:

**MI 2004 A 0 0 0 5 0 1**DATA DI DEPOSITO: **17 Marzo 2004**

A. RICHIEDENTE/I COGNOME E NOME O DENOMINAZIONE, RESIDENZA O STATO

**CAFFARO S.p.A.**  
**MILANO**

**C. TITOLO**

Procedimento per la preparazione della monoammide dell'acido cicloesandiacetico

SEZIONE

CLASSE

SOTTOCLASSE

GRUPPO

SOTTOGRUPPO

E. CLASSE PROPOSTA

**C07D****O. RIASSUNTO**

Si descrive un nuovo procedimento per la sintesi della monoammide dell'acido cicloesandiacetico, un composto chiave nella sintesi di precursori della gabapentina.

Il procedimento oggetto dell'invenzione è caratterizzato dalla reazione del cicloesanone con cianoacetammide e, di seguito, con un opportuno estere dell'acido malonico. Si ottiene un nuovo intermedio (estere dell'acido 5-ciano-2,4-dioxo-3-azaspiro[5.5]undecano-1-carbossilico), il quale è convertibile, in condizioni blande di reazione, nella monoammide dell'acido cicloesandiacetico.

**P. DISEGNO PRINCIPALE**

FIRMA DEL/DEI  
 RICHIEDENTE/I

DR. DIEGO PALLINI

Domanda di brevetto per invenzione industriale dal titolo:

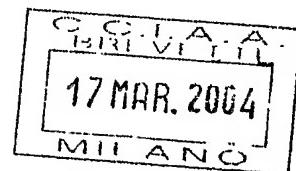
**"PROCEDIMENTO PER LA PREPARAZIONE DELLA MONOAMMIDE  
DELL'ACIDO CICLOESANDIACETICO"**

a nome di: CAFFARO S.p.A.

con sede in: MILANO

Inventori designati : DANIELI Bruno, DELOGU Pietro,  
DE ROSA Sabrina, FUGAZZA Lorenza

depositata il con n.



\*\*\*\*\*

**CAMPO DELL'INVENZIONE**

*Mi 2004 A 0 0 0 5 0 1*

La presente invenzione si colloca nel campo della sintesi dei precursori della gabapentina. Si descrive un nuovo procedimento per la sintesi della monoammide dell'acido cicloesandiacetico.

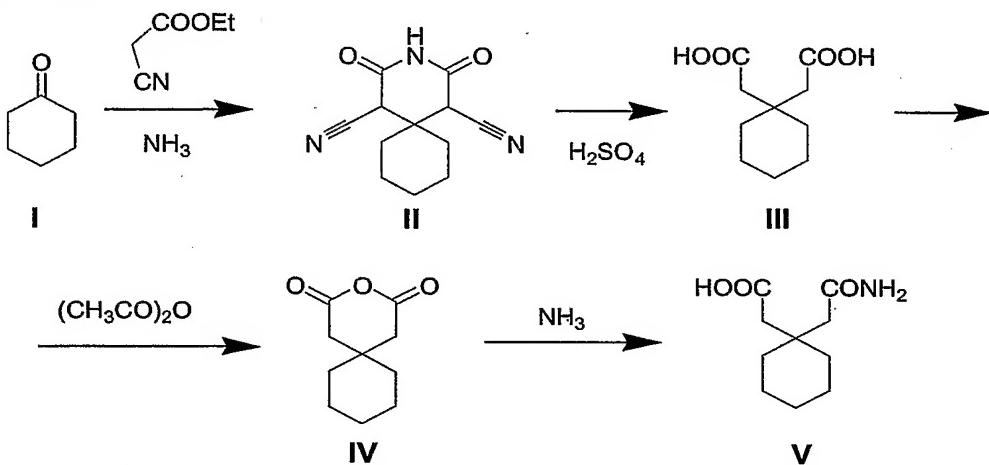
**TECNICA ANTERIORE**

La monoammide dell'acido cicloesandiacetico, ovvero la 3,3-pentamentilene mono glutammide, in seguito indicata come MAAC, è un importante intermedio per la preparazione di un medicinale noto con il nome generico di Gabapentina, acido [1-(aminometil)cicloesil]acetico.

La preparazione di MAAC è descritta, ad esempio, nei brevetti US 4,024,175 e WO 03002517, per trattamento della anidride 3,3-pentametileglutarica con ammoniaca acquosa. A sua volta l'anidride pentamentileglutarica è ottenuta da acido cicloesandiacetico, che viene preparato per idrolisi acida della immide ciclica nota con il nome IUPAC 1,5-dicarbonitrile-2,4-dioxo-3-azaspiro[5,5]undecano. Questa immide ciclica viene a sua volta ottenuta da cicloesanone con cianacetato di

etile. Questa lunga serie di passaggi è descritta, ad esempio, nei brevetti US 5,132,451, US 6,521,788, US 6,613,904, WO 03002504 ed altri. La sequenza di sintesi è riassunta dallo schema 1.

### Schema 1



Alcune delle reazioni dello Schema 1 sono particolarmente difficili e di gravosa applicazione industriale. Ad esempio, la trasformazione di ciclosanone nell'immide ciclica II richiede tempi di reazione di circa 72 ore (cf. ad es. GB 898692), mentre l'idrolisi dell'immide II nel diacido III avviene ad alta temperatura in presenza di acido solforico concentrato, e comporta la produzione di grandi quantità di reflui.

Vi è quindi un'estrema esigenza di un metodo di preparazione di MAAC che eviti le difficoltà descritte, sia industrialmente conveniente ed ecologicamente compatibile.

### SOMMARIO

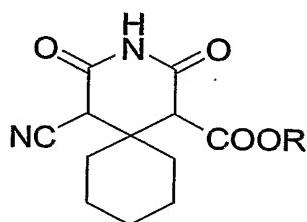
Si descrive un nuovo procedimento per la sintesi della monoammide dell'acido cicloesandiacetico (3,3-pentamentilene mono glutarammide), un composto chiave nella sintesi di precursori della gabapentina.

Il procedimento oggetto dell'invenzione è caratterizzato dalla reazione

del cicloesanone con cianoacetammide e, di seguito, con un opportuno estere dell'acido malonico. Si ottiene un nuovo intermedio (estere dell'acido 5-ciano-2,4-dioxo-3-azaspiro[5.5]undecano-1-carbossilico), il quale è convertibile, in condizioni blande di reazione, nella monoammide dell'acido cicloesandiacetico.

### DESCRIZIONE DETTAGLIATA DELL'INVENZIONE

Oggetto di questa invenzione è un processo semplificato per la preparazione di MAAC. Questo processo è basato sulla preparazione di un intermedio nuovo, non descritto precedentemente, che può essere facilmente trasformato nella monoammide V. Questo intermedio ha formula VI:



VI

dove R può essere idrogeno, alchile, alchile sostituito, benzile; esempi preferiti di alchile sono gli alchili C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, più preferibilmente C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>.

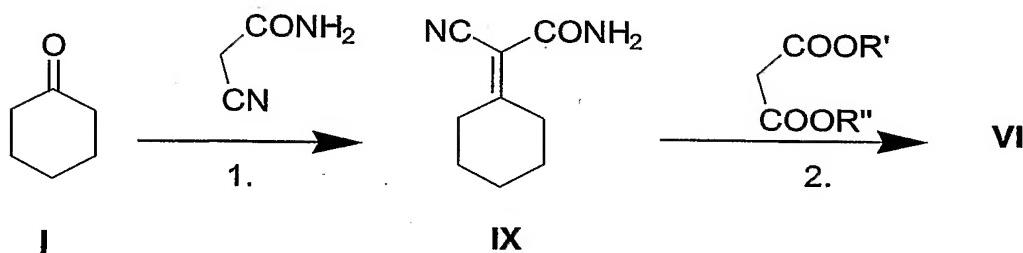
Pur essendo strutturalmente simile all'immide II la nuova immide VI presenta una reattività molto diversa. È noto che la trasformazione dell'immide II nell'acido cicloesandiacetico III richiede l'uso di acido solforico ad alta temperatura. Il brevetto WO 03002504 ipotizza che durante la reazione si possa formare un composto triciclico, che risulterebbe particolarmente stabile.

L'acido cicloesandiacetico così ottenuto è trasformato in MAAC mediante le due successive reazioni di formazione ed ammonolisi



dell'anidride. Si tratta di un processo a tre stadi, il primo dei quali richiede condizioni particolarmente drastiche. Si è constatato invece che l'immide VI può essere trasformata in MAAC in soli due passaggi di reazione, che avvengono entrambi in condizioni particolarmente blande. In definitiva l'immide VI può essere preparata con reazioni molto più veloci dell'immide II e può essere trasformata in MAAC con un procedimento più diretto e in condizioni molto più blande.

L'immide VI può essere preparata a partire da materie prime facilmente disponibili e di basso costo. La sequenza di sintesi è la seguente:

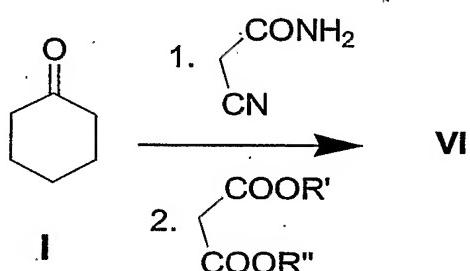


La reazione 1. consiste nella condensazione del cicloesanone (I) con la cianoacetammide, e porta all'ottenimento della 2-cicloesilidene-2-cianoacetammide (IX); questa reazione può essere effettuata ad es. in toluene, in presenza di acetato di ammonio ed acido acetico, riscaldando a temperatura compresa tra 20 e 150 °C, e preferibilmente alla temperatura di riflusso della miscela di reazione; dalla miscela di reazione si separa il composto IX .

La reazione 2. consiste nella condensazione della 2-cicloesilidene-2-cianoacetammide con l'estere dell'acido malonico sopra rappresentato, dove R' ed R'', uguali o diversi tra loro, rappresentano alchile, alchile sostituito, benzile. La reazione si effettua in presenza di una base, quale

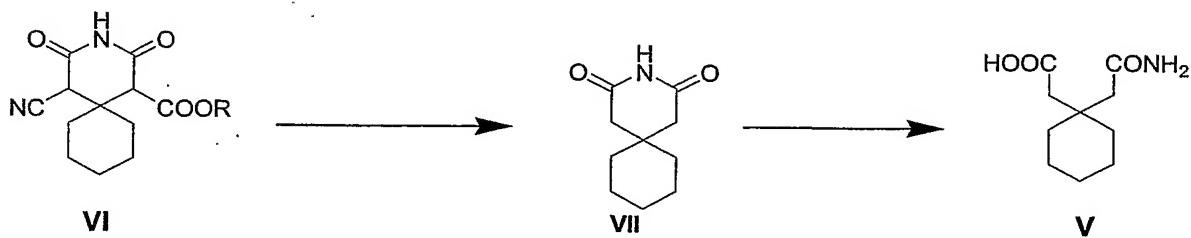
sodio idruro o alcolato di sodio; per successiva acidificazione della miscela di reazione si ottiene il composto VI, dove R è rappresenta alchile, alchile sostituito o benzile; il composto VI con R = H si può ottenere facilmente sottoponendo il prodotto VI con R = ad es. benzile ad idrogenazione catalitica, ad es. in presenza di Pd/C.

Le reazioni 1. e 2. possono anche essere eseguite operando in un solo reattore e senza l'isolamento del composto IX; la reazione avviene quindi secondo lo schema:



dove R ha i significati sopra indicati.

La trasformazione dell'immide VI nella MAAC (V) può essere vantaggiosamente ottenuta in condizioni blande con i classici metodi della chimica organica, ad esempio per idrolisi e decarbossilazione; si ottiene così l'intermedio VII, il quale viene ulteriormente idrolizzato ottenendo la MAAC (V).

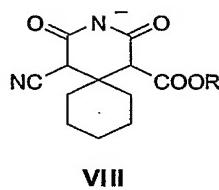


Nel passaggio da VI a VII, l'idrolisi può essere eseguita in ambiente

*[Signature]*

basico (ottenuto ad es. con un idrossido di un metallo alcalino o alcalino-terroso) e la decarbossilazione per successiva acidificazione della miscela di reazione. L'idrolisi del gruppo ciano può essere eventualmente favorita dalla presenza di acqua ossigenata, o dai reagenti e dalle condizioni operative riportate nella letteratura (vedi, ad esempio, S. March, Advanced Organic Chemistry, 4<sup>a</sup> Edizione, New York, 1992, pag. 887-888; R. C. Larock, Comprehensive Organic Transformations, 2<sup>a</sup> Edizione, New York, pag. 1986-1987).

Vista la natura acida dell'idrogeno del gruppo immidico è presumibile che l'idrolisi in ambiente basico avvenga sull'anione dell'immide VI avente la seguente formula



La decarbossilazione può essere eseguita in ambiente acido, ad esempio con un acido alogenidrico o acido solforico.

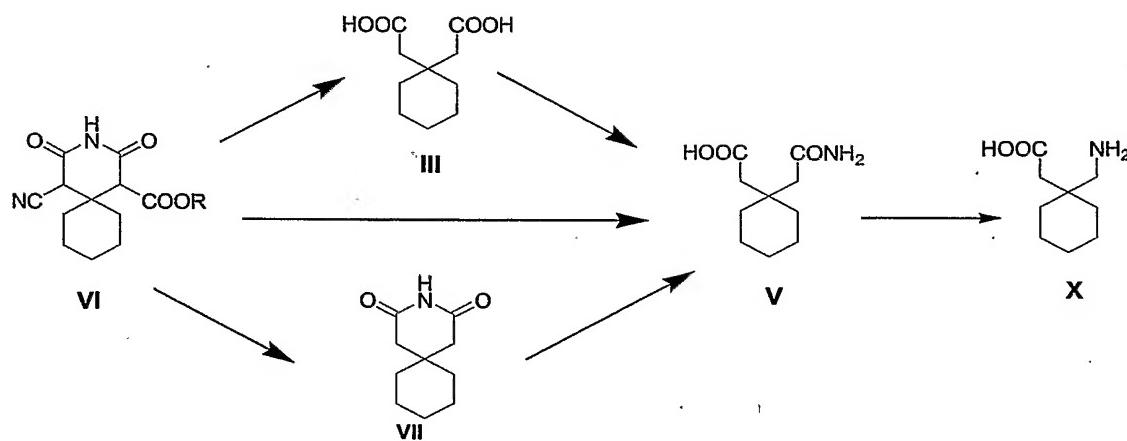
La successiva idrolisi da VII a V può essere realizzata ad es. per riscaldamento con alcali in ambiente acquoso; dopo raffreddamento, il prodotto V precipita per acidificazione.

I passaggi VI → VII → V possono anche essere effettuati in modo continuo nello stesso reattore, senza cioè necessità di isolare l'intermedio VII.

I prodotti derivati dall'idrolisi dell'immide VI, utili come intermedi per la preparazione della gabapentina (X), sono numerosi, e permettono di scegliere vie alternative di sintesi del principio attivo. Lo schema 2 indica

le diverse possibilità:

### Schema 2



L'invenzione precedentemente descritta è esemplificata, ma non limitata, dagli esempi seguenti.

### PARTE SPERIMENTALE

#### Esempio 1

##### *Sintesi di 2-cicloesilidene-2-cianoacetammide (IX)*

In un pallone da 2 litri provvisto di agitatore meccanico, termometro e dean-stark connesso ad un condensatore, in flusso di azoto, si pongono 600 ml di toluene, 200 g di cianoacetammide, 193 g di cicloesanone, 15 g di acetato di ammonio e 24 g di acido acetico. Si riscalda a riflusso con contemporanea separazione dell'acqua tramite distillazione dell'azeotropo acqua-toluene. L'acqua separata è raccolta nel dean-stark ed eliminata ad opportuni intervalli di tempo. Terminata la distillazione dell'azeotropo dopo 2 ore, si raffredda fino a 70°C, si lava con 400 ml di una soluzione satura di bicarbonato di sodio, si raffredda fino a 15 °C. Il solido precipitato è filtrato, lavato con 70 ml di toluene, 70



ml di acqua, ed essiccato in stufa a 40°C sotto vuoto. Si ottengono 213 g di 2-cicloesilidene-2-cianoacetammide.

### Esempio 2

#### *Sintesi di etil 5-ciano-2,4-dioxo-3-azaspiro[5.5]undecano-1-carbossilato (VI)*

In un pallone da 100 ml provvisto di agitatore magnetico, termometro e condensatore, in atmosfera di azoto, si sospendono 0.69 g di sodio metallico in 30 ml di etanolo anidro. Completata la dissoluzione del sodio si aggiungono 4.8 g di dietilmalonato, e dopo 15 minuti, 4.92 g di cicloesilidencianoacetammide. Si lascia per 1 ora in agitazione a 25 °C, successivamente si acidifica la miscela di reazione con 36% HCl, si filtra il solido ottenuto, si essicca sotto vuoto. Si ottengono 6.84 g di etil 5-ciano-2,4-dioxo-3-azaspiro[5.5]undecano-1-carbossilato.

Intervallo di fusione: 167-170 °C.

<sup>1</sup>H-NMR ( acetone-d6, 200 MHz), δ(ppm): 4.60 (s, 1H), 4.28 (q, 2H), 4.09 (s, 1H), 1.8-1.5 (m, 10H), 1.39 (t, 3H).

<sup>13</sup>C-NMR ( DMSO-d6, 75.4 MHz), δ(ppm): 167.97, 167.12, 165.29, 115.07, 62.21, 52.48, 40.69, 38.73, 35.11, 31.08, 24.58, 20.30, 20.17, 13.77.

### Esempio 3

#### *Sintesi di metil 5-ciano-2,4-dioxo-3-azaspiro[5.5]undecano-1-carbossilato (VI)*

In un pallone da 250 ml provvisto di agitatore meccanico, termometro e condensatore, in flusso di azoto, si pongono 24 ml di una soluzione 5.4 M di sodio metilato in metanolo, 17.7 g di dimetilmalonato e 100 ml di

metanolo. Dopo 30 minuti, completata la dissoluzione del solido, si aggiunge una sospensione di 20 g di cicloesilidencianoacetammide in 50 ml di metanolo in 15 minuti. Si lascia per 1 ora in agitazione a 25 °C, successivamente si acidifica la miscela di reazione con 5% HCl, si filtra il solido ottenuto, si lava con metanolo, si essicca sotto vuoto.

Si ottengono 28 g di metil 5-ciano-2,4-dioxo-3-azaspiro[5.5]undecano-1-carbossilato.

HPLC-MS: [ M-H ] : 263

Intervallo di fusione: 180.5 – 181.2 °C.

#### Esempio 4

##### ***Sintesi di benzil 5-ciano-2,4-dioxo-3-azaspiro[5.5]undecano-1-carbossilato (VI)***

In un pallone da 100 ml provvisto di agitatore magnetico, termometro e condensatore, in atmosfera di azoto, si pongono 3.41 g di dibenzilmalonato, 30 ml di toluene e 0.58 g di sodio idruro al 60% in olio minerale. Dopo 15 minuti si aggiungono 1.97 g di cicloesilidencianoacetammide. Si lascia per 6 ore in agitazione a 25 °C, successivamente si acidifica la miscela di reazione con 36% HCl, si separa la fase organica, si evapora il solvente a pressione ridotta ottenendo 3.18 g di benzil 5-ciano-2,4-dioxo-3-azaspiro[5.5]undecano-1-carbossilato.

Intervallo di fusione: 153-156 °C.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz), δ( ppm): 8.2 (bs, 1H), 7.5-7.4 (m, 5H), 5.34, 5.15 (sistema AB, J= 14 Hz, 2H), 4.5 (s, 1H), 4.1 (s, 1H), 1.8-1.1 (m, 10H).



**Esempio 5*****Sintesi di acido 5-ciano-2,4-dioxo-3-azaspiro[5.5]undecano-1-carbossilico (VI)***

In un pallone da 100 ml provvisto di agitatore magnetico, termometro e condensatore, si pongono 1.8 g di benzil 5-ciano-2,4-dioxo-3-azaspiro[5.5]undecano-1-carbossilato, 25ml di acetato di etile e 0,09 g di 5% Pd/C. Si lascia in agitazione sotto atmosfera di idrogeno a 12°C per 4 ore, si aggiungono 10 ml di metanolo, si filtra su celite. Si evapora il solvente a pressione ridotta a 20 °C, ottenendo 1.32 g di acido 5-ciano-2,4-dioxo-3-azaspiro[5.5]undecano-1-carbossilico.

Intervallo di fusione: 210 – 214°C.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d6, 200 MHz), δ( ppm): 11.8 (s, 1H), 4.7 (s, 1H), 3.9 (s, 1H), 1.8-1.0 (m, 10H).

**Esempio 6*****Sintesi di 2,4-dioxo-3-azaspiro[5.5]undecano (VII)***

In un pallone da 250 ml provvisto di agitatore meccanico, termometro e condensatore, si pongono 10 g di metil 5-ciano-2,4-dioxo-3-azaspiro[5.5]undecano-1-carbossilato, 5 g di NaOH sciolti in 125ml di etanolo/acqua 2:1, si riscalda a riflusso per 1.5 ore, si acidifica con 5% HCl fino a pH 2, si riscalda a riflusso per 3 ore. Per raffreddamento a 20 °C si forma un precipitato. Si filtra, si lava con acqua, si essicca sotto vuoto. Si ottengono 4.7 g di 2,4-dioxo-3-azaspiro[5.5]undecano.

**Esempio 7*****Sintesi di 2,4-dioxo-3-azaspiro[5.5]undecano (VII)***

In un pallone da 2 l provvisto di agitatore meccanico, termometro e

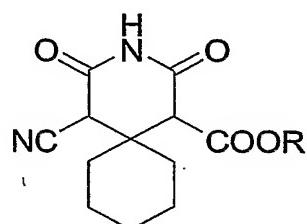
condensatore, in flusso di azoto, si pongono 204 ml di una soluzione 5.4 M di sodio metilato in metanolo, 550 ml di metanolo, e 145.5 g di dimetilmalonato. Dopo 30 minuti, si aggiungono, in 30 minuti, 148 g di cicloesilidencianoacetammide. Si lascia per 1.5 ore in agitazione a 30 °C, successivamente si aggiungono 626 g di 15% NaOH, si riscalda a riflusso per 1.5 ore, si distillano 400 ml di metanolo, si acidifica con 36% HCl fino a pH 3, si riscalda a riflusso per 3 ore. Per raffreddamento a 25 °C si forma un precipitato. Si filtra, si lava con acqua fino a neutralità delle acque di lavaggio, si essicca sotto vuoto a 45 °C. Si ottengono 69 g di 2,4-dioxo-3-azaspiro[5.5]undecano.

### Esempio 8

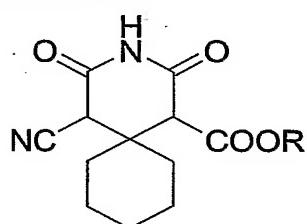
#### *Sintesi di acido cicloesandiacetico monoammide (V)*

In un pallone da 250 ml provvisto di agitatore meccanico, termometro e condensatore, si pongono 9 g di 2,4-dioxo-3-azaspiro[5.5]undecano, 30 g di 10% NaOH, si riscalda a riflusso per 1 ora, si raffredda a 25 °C, si acidifica con 36% HCl fino a pH 5, si filtra il precipitato formatosi, si lava con acqua, si essicca sotto vuoto. Si ottengono 6.4 g di acido cicloesandiacetico monoammide.



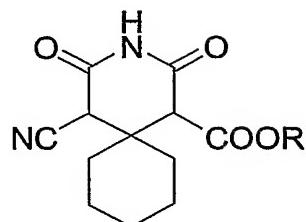
**RIVENDICAZIONI****1. Composto di formula VI**

dove R è scelto tra idrogeno, alchile, alchile sostituito, benzile.

**2. Uso del composto di formula VI:**

dove R è scelto tra idrogeno, alchile, alchile sostituito, benzile, come intermedio, isolato o non isolato, nella sintesi di composti utili come precursori della Gabapentina.

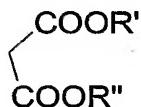
3. Uso in accordo con la rivendicazione 2, in cui detto precursore della gabapentina è la monoammide dell'acido 3,3-pentametilene glutarico.
4. Processo per la preparazione del composto di formula VI,



VI

dove R è scelto tra idrogeno, alchile, alchile sostituito, benzile, comprendente le seguenti fasi:

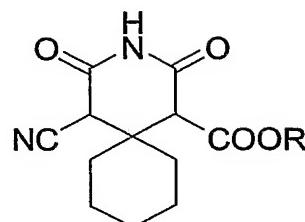
- (i) condensazione del cicloesanone con la cianoacetammide per ottenere 2-cicloesilidene-2-cianacetammide;
- (ii) condensazione di detta 2-cicloesilidene-2-cianacetammide con un estere dell'acido malonico di formula



dove R' ed R'', uguali o diversi tra loro, rappresentano alchile, alchile sostituito, benzile.

5. Processo in accordo alla rivendicazione 4, in cui l'estere malonico è scelto tra malonato di etile, malonato di metile, dibenzilmalonato.
6. Processo in accordo alle rivendicazioni 4-5, in cui i passaggi (i) e (ii) vengono eseguiti in un unico reattore senza isolare composti intermedi.
7. Processo di preparazione della monoammide dell'acido 3,3-pentametilene glutarico, caratterizzato dai seguenti passaggi:
  - (a) sottoporre ad idrolisi e successiva decarbossilazione il composto

VI

**VI**

dove R è scelto tra idrogeno, alchile, alchile sostituito, benzile, ottenendo il 2,4-dioxo-3-azaspiro[5,5]undecano;

(b) sottoporre ad ulteriore idrolisi il 2,4-dioxo-3-azaspiro[5,5]undecano, ottenendo la monoammide dell'acido 3,3-pentametilene glutarico.

8. Processo in accordo alla rivendicazione 7, in cui l'idrolisi nel passaggio (a) avviene in condizioni basiche.
9. Processo in accordo alla rivendicazione 7, in cui la decarbossilazione nel passaggio (a) avviene in condizioni acide.
10. Processo in accordo alla rivendicazione 7, in cui l'idrolisi nel passaggio (b) avviene in condizioni basiche.

Processo in accordo alla rivendicazione 7, realizzato senza isolamento di composti intermedi.

(GER/pd) 

Milano, 17 Marzo 2004

p. CAFFARO S.p.A.

il Mandatario

Dr. Diego Pallini

NOTARBARTOLO & GERVASI S.p.A.

